

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08048

研究課題名(和文) 超高精細CTによる肺高血圧症早期診断及び治療効果判定の非侵襲的画像評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive image assessment method for early detection and therapeutic effect determination of pulmonary hypertension by ultra-high-resolution computed tomography

研究代表者

永谷 幸裕 (Nagatani, Yukihiro)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：80402725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：11名の肺高血圧症(PH)、9名のPH非合併膠原病関連間質性肺炎(CTD-IP)、11名の対照群(CS)で、超高精細CT(0.25mm)とその画像から生成された従来空間分解能の通常モードCT(0.5mm)の、最適CT閾値(-720HU)による二値化画像で5mm²以下の血管断面面積の肺野面積に占める割合(%CSA)と平均血管断面面積(AVD)を算出した。超高精細CTの2-5mm²の%CSAでは、PHがCTD-IPより小さい傾向が示された。AVDでは、0-1,0-2,0-5mm²の超高精細CTで、PHがCSより小さく平均肺動脈圧と負の相関を示したが、通常モードCTでは平均肺動脈圧と相関を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な胸部CTの際の放射線被曝(約9.4mSv)を下回る線量下の超高精細CTでえられた胸部CTデータの最適な二値化画像での平均血管断面面積が、対照群と比較し、肺高血圧症で小さく、肺高血圧症が中等度・高度となるにつれて小さくなったという結果は、非侵襲的な診断モダリティである超高精細CTが、肺野微小動脈のリモデリングを直接的に評価できる可能性を示したものであり、非常に有用と考えられる。肺高血圧症多岐にわたる病因から生じる病態であるため、今後さらなる症例の蓄積により、確立された評価指標となれば、臨床的な意義は非常に高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Normal-resolution simulated images (NRsim) were generated based on super high-resolution (SHR) images obtained in clinical examinations in 11 pulmonary hypertension (PH), 9 connective tissue disease-related interstitial lung disease without PD(CTD-IP), and 11 control subjects(CS). By using binarized image data with a threshold of -720 HU, the percentage of the cross-sectional area of pulmonary small vessel area (%CSA) and average vessel dimension(AVD) for pulmonary small vessels with 0 to 5 mm² were measured in the predefined three trans-axial planes including the aortic arch, tracheal bifurcation and the orifice of the right pulmonary inferior vein. On SHR images, %CSA of 2 to 5 mm² in PH tended to be smaller than CTD-IP, in addition, AVD of 0 to 2 mm² in PH was smaller as compared with CS, and demonstrated to have a negative strong correlation with systolic as well as mean pulmonary artery pressure. In contrast, no significant association was found on NRsim images.

研究分野：胸部画像診断

キーワード：肺高血圧症 超高精細CT 膠原病関連間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症の診断・治療の現状と課題

肺動脈性肺高血圧症では、血管拡張薬による予後改善が報告されており、WHO の FC、6 分間歩行や BNP 等の 6 つの項目で評価されたリスクの程度に応じて、初期傾向単剤療法から初期静注併用療法まで、適切な薬剤投与方法が選択されるが、より早期あるいは前駆段階での早期発見が生命予後の改善につながると期待される。一方で、肺微小循環の 70% が失われて初めて平均肺動脈圧が上昇するため、早期あるいは前駆段階での肺高血圧症では、安静時では血行動態異常は正常であり、空間分解能が 0.5mm である従来 CT では、非侵襲的に肺高血圧症の本態である直径が 500 μm 以下の細小筋性動脈のリモデリング等の形態学的変化を直接的にとらえることは困難である。

超高精細 CT の胸部領域における有用性

超高精細 CT では、画像マトリックスサイズを 2048 \times 2048 として撮影した場合 (super high resolution: SHR mode)、理論的には水平断面での空間分解能が 0.15mm となる。実際に ACTIVE study の一環として行われた伸展固定肺を用いて超高精細 CT と 320 列面検出器 CT の肺野正常構造や肺野病変の描出能を比較検討した研究では、超高精細 CT の SHR mode では、同一サイズの関心領域内の CT 値の標準偏差は 320 列面検出器 CT よりも大きくなるものの、ストリーク/ダークバンドアーチファクトが減少し、全体的な気管支や血管の認識能に加えて、小葉内網状影を除く、すりガラス濃度陰影や小葉間隔壁肥厚等の肺野陰影の描出能が向上することが示されている。(Yanagawa M et al. Eur Radiol. 2018; 28:5060–5068) 小葉内網状影の描出能が、超高精細 CT の SHR mode で劣っているという結果は、従来 CT では網状影として捉えられた病態が、超高精細 CT の SHR mode ではより細かな構造を反映した模様として認識できることを如実に反映している。この研究結果と超高精細 CT における空間分解能を考えあわせると、超高精細 CT の SHR mode では、上述の直径が 500 μm 以下の細小筋性動脈のリモデリングを描出可能と考えられる。

2. 研究の目的

従来 CT では不可能であった、肺高血圧症の本態である直径が 500 μm 以下の細小筋性動脈のリモデリング等の形態学的変化を、超高精細 CT を用いて非侵襲的に直接的に観察・可視化・定量化し、超高精細 CT を「肺高血圧症の早期診断画像モダリティ」として確立することである。

3. 研究の方法

肺野血管末梢の分岐構造を詳細に再現した人体模擬ファントム(京都科学社製 N-1) を用いて、撮影及び再構成パラメータを組み合わせた 32 パターンの画像を作成した。(管球回転速度 (0.5 秒/0.75 秒)、ヘリカルピッチ(高精査ピッチ/標準ピッチ)、肺野のノイズ設定 (SD14,16,18,20)、画像再構成法 (FBP 法/AIDR-3D 法:逐次近似応用) 4 名の画像診断専門医と 2 名の呼吸器内科医が独立して、肺尖部・上肺野・中肺野・下肺野・肺底部の 5 つの水平断レベルにおいて、右肺腹側・右肺背側・左肺腹側・左肺背側の肺野末梢血管の視認性と血管輪郭の明瞭度を、5 段階の視覚的評価により評価した。(基準画像と同等:5、視認性は基準画像と同等だが、明瞭度が基準画像より劣る:4、視認性と輪郭明瞭度が基準画像より劣る:3、視認性と輪郭明瞭度が基準画像よりかなり劣る:2、見えない:1) 管球回転速度:0.75 秒、ヘリカルピッチ:高精査ピッチ、肺野のノイズ設定:SD14 で撮影され、画像再構成法:AIDR-3D 法で再構成された画像を基準画像とした。管球回転速度:0.5 秒、ヘリカルピッチ:高精査ピッチ、肺野のノイズ設定:SD18 で撮影され、画像再構成法:AIDR-3D 法で再構成された画像の視覚評価は基準画像と同等であるとの結果が得られた。この撮影条件での放射線被曝は 5-6mSv であり、一般的な胸部 CT の際の放射線被曝 (約 9.4mSv) を下回り、超高精細 CT を用いた肺野末梢血管評価の至適な撮影条件であることを確立した。

滋賀医科大学倫理委員会の審査・承認を得た後(整理番号:R2021-041、課題名:超高精細 CT 及び心臓 MRI 定量評価による肺高血圧症早期診断及び治療効果判定に関する研究)、肺高血圧症と診断あるいは経過観察されている 11 症例(肺動脈性肺高血圧症 2 症例、膠原病関連間質性肺炎合併肺高血圧症 3 症例、慢性血栓閉塞性肺高血圧症 5 症例、その他の原因の肺高血圧症 1 症例)(年齢:54.6 \pm 20.9 歳) 肺高血圧症の合

併のない膠原病関連間質性肺炎9症例(年齢:62.2±22.8歳)、対照群11症例(年齢:65.6±21.9歳)に対して、管電圧:120 kVp、画像収集ヘリカルピッチ:高精細ピッチ、肺野のノイズ設定:SD 18の画像収集パラメータで、SHR modeで胸部単純CTを撮影した。

滋賀医科大学放射線科と共同研究契約を締結しているキャノンメディカルシステムズ社が開発した超高精細CT画像から従来CTと同様の空間分解能の画像を合成できる技術を用いて、上述の超高精細CTのSHR mode(1024matrix, 0.25mm厚)で撮影した画像(以下SHR mode画像)から従来のCT(512matrix, 0.5mm厚)と同程度の空間分解能を有すると考えられる画像(以下NR mode画像)を合成した。大動脈弓レベル、気管分岐部レベル及び右下肺静脈合流部レベルの三断面において、単一のCT値閾値(-720HU)による二値化データをもとに、計測した胸部単純CTにおける断面が5mm²以下の小血管断面積の肺野全体の断面積に占める割合(percentage of cross sectional area:%CSA)と平均小血管断面積(average vessel dimension:AVD)の2つの定量指標を0-0.5mm²、0-1mm²、0-2mm²、0-5mm²、0.5-1mm²、1-2mm²、2-5mm²の7つの血管断面積別に算出した。7つの断面積別の%CSAやAVDが肺高血圧症の有無や程度とどのように関連するのかについて、SHR mode画像とNR mode画像でどのような差異が生じるかを検討した。

4. 研究成果

肺高血圧症の有無との関連

%CSAに関しては、SHR mode画像の2-5mm²の断面積の血管では、膠原病関連間質性肺炎と比較し、肺高血圧症で低い傾向が認められた。(肺高血圧症:0.16±0.04 vs 膠原病関連間質性肺炎0.18±0.03)(p=0.06)一方で、NR mode画像においては、いずれの血管断面積においても、3群間に有意な差を認めなかった。対して、AVDは、SHR mode画像の0-0.5mm²、0-1mm²、0-2mm²、0-5mm²の血管断面積において、対照群よりも小さく、膠原病関連間質性肺炎より小さくなる傾向であることが明らかとなった。(0-0.5mm²/肺高血圧症:0.229±0.008、膠原病関連間質性肺炎0.239±0.008、対照群:0.245±0.005)(0-5mm²/肺高血圧症:0.602±0.045、膠原病関連間質性肺炎0.660±0.048、対照群:0.663±0.025)(p<0.05)また、%CSAと同様に、NR mode画像においては、いずれの血管断面積においても、3群間に有意な差を認めなかった。

肺高血圧症の程度との関連

11名の肺高血圧症例において、NR mode画像では、いずれの血管断面積においても、%CSAやAVDと、平均肺動脈圧や収縮期肺動脈圧との間に有意な相関を認めなかった。対して、SHR mode画像では、%CSAと平均肺動脈圧や収縮期肺動脈圧との間に有意な相関関係は認めなかったが、0-1mm²、0-2mm²、0-5mm²の血管断面積のAVDは、平均肺動脈圧と負の相関を認めた。(0-1mm²/r=-0.69、p=0.02、0-1mm²/r=-0.84、p=0.001、0-1mm²/r=-0.64、p=0.03)さらに、0-2mm²の血管断面積のAVDは、収縮期肺動脈圧とも負の相関を認めた。(r=-0.61、p=0.45)

%CSAのみならずAVDも末梢肺動脈のみならず末梢の肺静脈も併せた評価指標ではあるが、SHR mode画像においては、0-1mm²、0-2mm²、0-5mm²の血管断面積のAVD、特に、0-2mm²のAVDが膠原病関連間質性肺炎や対照群よりも低値であり、平均肺動脈圧や収縮期肺動脈圧と負の相関関係を呈したという結果は、NR mode画像では肺高血圧症の存在や程度との関連が見られなかったという結果と併せると、SHR mode画像では、ある程度直接的に、肺高血圧症における微小肺動脈のリモデリングを直接的に観察・評価することが可能であることを示唆するものと考えられる。

さらに、上述するように、統計学的な有意差は得られなかったものの、SHR mode画像の0-0.5mm²の血管断面積におけるAVDは、対照群よりも肺高血圧症を合併しない膠原病関連間質性肺炎において低値となった。膠原病関連の間質性肺炎では、少なからず微小肺動脈のリモデリングが生じている可能性があるため、この結果も肺高血圧症の早期診断画像モダリティとしてのSHR mode画像におけるAVDの可能性を示唆するものと考えられる。

今回の検討では、間質性肺炎合併の肺高血圧症は少なく、グループ3の肺高血圧症において、背景の間質性肺炎のひろがりやどの程度、微小肺動脈のリモデリングに影響するかについての評価が必要である。さらに、グループ4の慢性血栓閉塞性肺高血圧症やグループ1の肺動脈性肺高血圧症等、病因別の評価症例はすくないため、今後グループ別に検討症例を重ねて評価を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yukihiro Nagatani M.D. 1), Hiroshi Sakai M.D. PhD. 2), Hiroaki Nakagawa M.D. PhD. 3) Ryo Uemura M.D.1), Noritoshi Ushio R.T. 1), Yoshiyuki Watanabe M.D. PhD. 1)
2. 発表標題 Diagnostic ability for the presence and severity of pulmonary hypertension on super-high-resolution non-enhanced chest computed tomography
3. 学会等名 Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	酒井 宏 (Sakai Hiroshi) (00595100)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	
研究分担者	仲川 宏昭 (Nakagawa Hiroaki) (70799478)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究分担者	中山 良平 (Nakayama Ryohei) (20402688)	立命館大学・理工学部・教授 (34315)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------